

Malabsorptionssyndrom auf der Basis einer transitorischen Störung der Isomaltose-Hydrolyse bei atrophen Säuglingen

Von

H. KLEINBAUM

Kinderklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald und Kinderabteilung der Einheit Kreiskrankenhaus/Poliklinik Bernburg

(Eingegangen am 7. April 1968)

Bei 7 atrophen Säuglingen im Alter zwischen 2 und 4 Monaten konnte auf dem Höhepunkt der Erkrankung im Belastungsversuch eine Isomaltoseintoleranz festgestellt werden, die sich im Anschluß an rezidivierende Virusinfekte der Grippe- bzw. Adenovirusgruppe zugleich mit der Ausprägung der Atrophie manifestierte.

Die biochemischen Befunde bei diesen Patienten sind durch folgende Veränderungen charakterisiert: 1. einen deutlich herabgesetzten Fettresorptionskoeffizienten; 2. eine nur mäßig verminderte D-Xylose-Ausscheidung im Harn nach Belastung; 3. einer altersgemäßen α -Amylase-Aktivität in verschiedenen biologischen Flüssigkeiten; 4. einem deutlich geringeren Blutzuckeranstieg nach Belastung mit 50 g/m^2 Körperoberfläche 1,6- α -Oligosaccharidgemisch gegenüber einer solchen mit der gleichen Dosierung D-Glucose; 5. einem Absinken des pH der Stühle auf Werte um 6 nach 6 Stunden und um 5 12 Stunden nach der Belastung; 6. einen Milchsäuregehalt zwischen 8 und 25 mg nach 6 Stunden und zwischen 19 und 60 mg/g Stuhltrockengewicht 12 Stunden nach der Belastung; 7. einen Isomaltosegehalt der Stühle zwischen 7 und 49 mg nach 6 Stunden und zwischen 18 und 90 mg/g Stuhltrockengewicht 12 Stunden nach der Belastung; 8. dem Einsetzen von durchfälligen Stühlen innerhalb von 6 Stunden nach der Belastung.

Die Symptome ähneln damit weitgehend einer hereditären Isomaltoseintoleranz. Zum Unterschied von dieser war jedoch die Saccharosetoleranz völlig normal, die Anamnese ließ einen »verspäteten« Beginn des Leidens erkennen, da vor der Infektpause unter künstlicher Ernährung keine Zeichen einer Isomaltoseintoleranz bestanden. Die aufgezeigten Störungen konnten im Anschluß an eine nur über einige Wochen durchgeführte Eliminationsdiätbehandlung vollständig und endgültig zum Schwinden gebracht werden.

In den letzten Jahren hat die Differenzierung chronischer Ernährungsstörungen durch die Entdeckung von Defekten der enzymatischen Hydrolyse große Fortschritte gemacht. HOLZEL, SCHWARZ und SUTCLIFFE [20] konnten 1959 erstmals 2 Fälle von schlechtem Gedeihen mit seit der Geburt bestehenden chronischen

Durchfällen infolge einer Lactose-Malabsorption beschreiben. Schon ein Jahr später berichteten WEIJERS, VAN DE KAMER et al. [38, 39, 40] über Fälle von kongenitaler Saccharose-Malabsorption. Die Nahrungskomponenten, die in erster Linie berücksichtigt werden müssen, sind Stärke, Lactose und Saccharose, weil sie im

Gegensatz zu den Monosacchariden Glucose, Galactose und Fructose vor ihrer Verwertung erst in der Mucosazelle in die entsprechenden Monosaccharide aufgespalten werden müssen. Wenn die kohlenhydratspaltenden Enzyme α -Amylase, Maltase, Lactase und Saccharase fehlen oder ihre Aktivität zu gering ist, erreichen die genannten Nahrungsbestandteile wie Stärke, Dextrine, Maltose, Lactose und Saccharose die Ileocoecalregion, wo sie von der intestinalen Bakterienflora angegriffen werden. Hierbei kommt es zu einer schnellen Bildung von niederen organischen Säuren mit erheblichen klinischen Symptomen bei den Patienten. AURICCHIO, DAHLQVIST, MÜRSEL und PRADER [2] wiesen 1963 darauf hin, daß die verminderte Fähigkeit zur Ausnutzung von Stärke bei jungen Säuglingen auf einem Isomaltasemangel beruht.

Im Mittelpunkt des Interesses steht bei diesem Leiden eine Insuffizienz, Isomaltose aufzuspalten. Isomaltose ist bekanntlich ein aus 2 Glucosemolekülen zusammengesetztes Disaccharid, bei dem diese Moleküle durch eine 1,6- α -Bindung zusammengehalten werden, im Gegensatz zur 1,4- α -Bindung der Maltose. Isomaltose wird aus den Verzweigungsstellen des Glykogens und des Amylopectinanteils der Stärke durch die hydrolytische Aufspaltung dieser Polysaccharide durch α -Amylase in Freiheit gesetzt. Aus den Untersuchungen von DAHLQVIST [12, 13, 14, 15] über die Wärmeaktivierung von Disaccharidasen ist bekannt, daß Isomaltose auch beim Menschen durch ein spezi-

fisches Dünndarmenzym, die Isomaltase, hydrolysiert wird. Ein Fehlen bzw. hochgradiger Mangel an diesem Enzym verursacht eine Isomaltoseintoleranz, die immer dann in Erscheinung tritt, wenn derartigen Patienten mit der Diät Stärke, Dextrine oder 1,6- α -Oligosaccharide in größerer Menge angeboten werden.

In weiteren Untersuchungen gelang der Nachweis eines isolierten Mangels an Isomaltase, Saccharase oder Lactase bei einzelnen jungen Säuglingen [1, 3, 6, 7, 10, 15, 18, 30, 32, 33].

Neben den angeborenen, genetisch bedingten intestinalen Disaccharidasemangelzuständen kommen auch vorübergehende, reversible Formen dieser Störungen vor. Die mit der Nahrung angebotenen Disaccharide werden normalerweise durch spezifische Enzyme, die in der Bürstensaumregion der Dünndarmschleimhaut lokalisiert sind, hydrolysiert. Eine Störung dieser intrazellulären Disaccharidaufspaltung führt zum Malabsorptionssyndrom. Dieses kann demnach angeboren sein aufgrund eines genetisch bedingten Defektes oder erworben durch eine vorübergehende Beeinträchtigung der spezifischen Funktion der verdauenden und resorbierenden Oberfläche der Dünndarmschleimhaut. Ursächlich kommen für die Auslösung eines solchen Störungsmechanismus verschiedene Krankheiten in Betracht. Nach WEIJERS und VAN DE KAMER [39] kann eine anatomische oder funktionelle Schädigung der Darmwandzellen zu einem Absinken der Disaccharidase-Aktivität führen. Ein hierdurch

verursachter Durchfall verschwindet schnell, sobald das Grundleiden, das zur Herabsetzung der Enzymaktivität geführt hat, ausgeheilt ist. Bei jungen Säuglingen treten zunächst die Symptome einer Dyspepsie auf, die auf die übliche Behandlung nicht ausheilt, sondern in ein chronisches Stadium mit Dystrophie und später Atrophie übergeht. Schon während dieser Übergangsphase kann man einen Disaccharidasemangel feststellen. Morphologisch ist er mit einer biotisch faßbaren Schädigung der Dünndarmschleimhaut vergesellschaftet.

Bei akuten Dyspepsien wurden bereits von CAREDDU und Mitarb. [8], GRYBOSKI und Mitarb. [19], SUNSHINE und Mitarb. [35] u. a. Disaccharidasemangelzustände mit Hilfe von Disaccharidbelastungen indirekt nachgewiesen. Die Ergebnisse derartiger Belastungsversuche können allerdings nur richtig interpretiert werden, wenn auf das gleichzeitige Bestehen einer Monosaccharid-Malabsorption untersucht wird. Es existieren zweifellos mehrere Krankheitsbilder mit einem sekundären Disaccharidasemangel, die durch Disaccharidbelastungen allein nicht hinreichend aufgeklärt werden können. Hierzu zählt z. B. die gliadininduzierte Coeliakie. Die mit Hilfe der Saugbiopsie durchgeführte quantitative Bestimmung der intestinalen Disaccharidaseaktivität führt in diesen Fällen einen Schritt weiter. Die mit dieser Methode erzielten Ergebnisse besitzen aber nur eine Aussagekraft über die Enzymaktivität der Biopsiestelle, nicht aber der gesamten Dünndarmmucosa. In

den Fällen, bei denen die Schleimhautveränderungen sowohl hinsichtlich des Schweregrades als auch der Ausdehnung innerhalb der einzelnen Darmabschnitte große Unterschiede aufweisen, kann durch die quantitative Bestimmung der intestinalen Disaccharidaseaktivität im durch Saugbiopsie gewonnenen Material keine verbindliche Aussage über die Gesamtaktivität der Dünndarmmucosa gemacht werden. Hieraus geht die Wichtigkeit der Belastungsversuche eindeutig hervor.

KRANKENGUT

Wir konnten im Verlauf der letzten 4 Jahre 7 Fälle eines typischen Malabsorptionssyndroms in atrophem Zustand beobachten, deren Leiden auf einer transitiven Störung der Isomaltose-Hydrolyse beruhte. In der Anamnese dieser 7 Patienten weisen schwer verlaufende, rezidivierende akute Virusinfekte der Grippe- bzw. Adenovirusgruppe auf eine mögliche Ursache des Schädigungsmechanismus hin. Die wichtigsten Charakteristika unserer Patienten sind in Tabelle I zusammengestellt.

Die allgemeinen klinischen Symptome entsprachen mit einem herabgesetzten Körpergewicht, vermindertem Wachstum, fehlendem Unterhautfettpolster, großem Bauch, im Gewicht vermehrten und in der Konsistenz dünneren Stühlen mit erhöhtem Fettgehalt, einem Fettresorptionskoeffizienten zwischen 73 und 91%, Anorexie, einer Tendenz zur Dehydratation, an der unteren Grenze des altersgemäßen Normalbereichs liegenden Werten des D-Xylose-Tests bei fehlender Gliadin-Intoleranz, einem typischen Malabsorptionsyndrom, das sich von der Coeliakie abgrenzen läßt.

METHODIK

Die Belastungstests mit Mono- und Disacchariden führten wir bei unseren Patienten jeweils in einer Periode durch, in der sie infolge einer vorangehenden Eliminationsdiät keine durchfälligen Stühle aufwiesen. Die Identifizierung der einzelnen Zucker in Stuhl und Harn erfolgte papierchromatographisch nach der Technik von DURAND [16] sowie NORDIO und LAMEDICA [28].

Die Zuckerlösungen (Mono-, Disaccharide und 1,6- α -Oligosaccharidgemische) wurden als 15%ige Lösung, Stärke als 10%ige Aufschwemmung angeboten. Die von uns angewandte Technik des Tests der Isomaltase-Aktivität mit Hilfe eines 1,6- α -Oligosaccharidgemisches anstelle von reiner Isomaltose wurde bereits früher von AURICCHIO, DAHLQVIST, MÜRSEL und PRADE [2] angewandt, da es schwierig ist, die erforderlichen Mengen an reiner Isomaltose zu gewinnen. Infolge des niedrigen Polymerisationsgrades enthält das angewandte Gemisch — wie papierchromatographisch nachgewiesen werden konnte — hauptsächlich Isomaltose und Isomaltotriose.

Die Testmahlzeit wurde jeweils morgens nüchtern verabfolgt. Die Dosierung der Testzucker erfolgte in Relation auf

die Körperoberfläche mit 50 g/m². Die Bestimmung der Gesamtreduktion führten wir nach SOMOGYI—NELSON [27] durch. Die D-Glucose wurde enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode (HUGGET und NIXON [21]) bestimmt. Die D-Xylose wurde nach der Methode von ZÖLLNER und KLEINBAUM [42] erfaßt und der Test nach der Modifikation von KLEINBAUM [23] durchgeführt. Die Bestimmung des Milchsäuregehaltes im Stuhl erfolgte nach der Methode von LONG [26].

Die Aktivität der α -Amylase in verschiedenen biologischen Flüssigkeiten erfaßten wir mit der Methode von STREET und CLOSE [34]. Bei der vergleichenden Bewertung stützten wir uns auf frühere eigene Untersuchungsergebnisse bei gesunden Probanden verschiedener Altersklassen [22].

Der Fettgehalt des Stuhles wurde nach der Methode von VAN DE KAMER und Mitarb. [36] bestimmt.

ERGEBNISSE

Die bei unseren Patienten erhobenen Untersuchungsergebnisse sind in den Tab. I bis IV zusammengestellt. Es ist erkennbar, daß die Saccharose

TABELLE I

Einige Charakteristika unserer 7 Patienten mit Dystrophie bzw. Atrophie und Isomaltose-Intoleranz

Pat.	Alter in Monaten	Ge- schlecht	Beginn der Durchfälle, Lebenswoche	Grad der Unterernährung in Percentile	Fett- resorptions- koeffizient	D-Xylose- Test in %	Saccharose- Utilisation	α -Amylase- Aktivität im Serum in SCE
1	2	♂	6.	10	86	9,0	normal	11,2
2	3	♀	9.	<10	73	10,1	normal	9,6
3	3	♀	7.	<10	78	8,4	normal	5,3
4	4	♂	11.	<10	77	7,6	normal	8,0
5	3	♀	10.	10	91	13,2	normal	14,1
6	3	♂	8.	<10	85	11,8	normal	12,6
7	4	♂	9.	<10	79	10,5	normal	10,5

Toleranz bei keinem der Säuglinge gestört war. Der D-Xylose-Test ließ bei 6 Säuglingen Werte an der unteren Grenze der Regelbreite erkennen, lediglich bei einem Säugling lag ein eindeutig pathologischer Ausfall vor (vgl. Tab. I). Nach peroraler Belastung

stung bei Patient 3 den maximalen Wert von 60 mg/g Stuhltrockengewicht.

Der Isomaltosegehalt des Stuhles wies im Anschluß an die perorale Belastung mit dem 1,6- α -Oligosaccharidgemisch bereits nach 6 Stunden

TABELLE II

Blutzuckerspiegel bei 7 atrophen Säuglingen nach peroraler Belastung mit 1,6- α -Oligosaccharidgemisch in einer Dosierung von 50 g/m² Körperoberfläche

Pat.	Zeit in Minuten					
	0	20	40	60	90	120
1	62	78	92	81	73	66
2	60	69	100	85	62	65
3	68	77	98	90	75	70
4	72	87	101	87	80	76
5	66	72	85	74	68	60
6	65	73	91	80	73	62
7	70	88	97	84	72	64

TABELLE III

Blutzuckerspiegel nach peroraler Belastung mit 50 g/m² Körperoberfläche D-Glucose

Pat.	Zeit in Minuten					
	0	20	40	60	90	120
1	65	104	130	88	81	75
2	68	111	122	81	75	71
3	70	108	119	79	72	73
4	74	115	126	85	83	85
5	66	110	134	94	85	81
6	74	118	138	92	80	76
7	72	103	115	76	79	70

mit 50 g 1,6- α -Oligosaccharidgemisch pro m² Körperoberfläche erreichte die Blutzuckerkurve (enzymatische Bestimmungen) eindeutig niedrigere Anstiege als nach Belastung mit D-Glucose in der gleichen Dosierung (vgl. Tab. II und III).

Die in Tab. IV wiedergegebenen Stuhlbefunde bei unseren 7 atrophen Säuglingen lassen eine Verschiebung des pH in den sauren Bereich mit einem Maximum von pH 4,5 bei Patient 3, 12 Stunden nach der Belastung mit 50 g 1,6- α -Oligosaccharidgemisch pro m² Körperoberfläche erkennen. Zur gleichen Zeit stieg der Milchsäuregehalt des Stuhls erheblich an und erreichte 12 Stunden nach der Bela-

Werte zwischen 7 und 49 mg und nach 12 Stunden solche zwischen 18 und 90 mg/g Stuhltrockengewicht auf. Bei allen atrophen Probanden trat innerhalb von 6 Stunden nach der peroralen Verabfolgung des 1,6- α -Oligosaccharidgemisches die Entleerung dünnbreiiger Stühle auf.

Zum Vergleich dieser bei unseren atrophen Patienten erhobenen pathologischen Befunde wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen eine Gruppe von 5 eutrophen, gesunden Säuglingen des ersten Trimenons untersucht. Die hierbei gewonnenen Resultate sind in Tab. V zusammengestellt. Sie lassen erkennen, daß bei diesen Kindern das pH nach der Be-

TABELLE IV

Stuhlbefunde bei 7 atrophen Säuglingen im 2.—4. Lebensmonat nach peroraler Belastung mit 1,6- α -Oligosaccharidgemisch in einer Dosierung von 50 g/m² Körperoberfläche

Pat.	pH		Milchsäuregehalt mg/g Trockengewicht		Isomaltosegehalt mg/g Trockengewicht		Durchfall innerhalb 6 Std
	nach 6	12 Std	nach 6	12 Std	nach 6	12 Std	
1	6,2	5,4	21	44	9	22	+
2	6,7	6,4	8	19	7	18	+
3	5,1	4,5	25	60	35	90	+
4	6,4	5,3	10	30	11	27	+
5	6,0	5,1	12	39	14	30	+
6	5,8	5,1	23	51	30	71	+
7	5,5	4,7	18	55	49	84	+

TABELLE V

Stuhlbefunde bei 5 eutrophen, gesunden Säuglingen des 1. Trimenons (Kontrollgruppe) nach peroraler Belastung mit 1,6- α -Oligosaccharidgemisch in einer Dosierung von 50 g/m² Körperoberfläche

gesunde Kontroll- probanden	pH		Milchsäuregehalt mg/g Trockengewicht		Isomaltosegehalt mg/g Trockengewicht		Durchfall innerhalb	
	nach 6	12 Std	nach 6	12 Std	nach 6	12 Std	6 Std	12 Std
1	7,5	7,3	2	3	0	0	Ø	Ø
2	7,4	7,2	2	2	0	0	Ø	Ø
3	7,6	7,4	0	0	0	0	Ø	Ø
4	7,3	7,0	2	4	0	0	Ø	Ø
5	7,3	7,1	2	3	0	0	Ø	Ø

lastung mit dem 1,6- α -Oligosaccharidgemisch sowohl nach 6 als auch nach 12 Stunden im Normalbereich lag. Der Milchsäuregehalt der Stühle nahm nach der Belastung nicht zu. Isomaltose war weder nach 6 noch nach 12 Stunden in den Stühlen dieser Kinder nachweisbar. Durchfälle wurden bei den gesunden Kontrollprobanden unter der Belastung nicht beobachtet.

Bei Durchführung von Stärkebelastungstests bei unseren 7 atrophen

Probanden fiel die provozierte Diarrhoe viel milder aus als unter 1,6- α -Oligosaccharidbelastung. Diese Tatsache läßt sich dadurch erklären, daß die 1,6- α -Verzweigungsbindungen nur wenige Prozent der Gesamtglucosebindungen im Amylopectinanteil der Stärke darstellen; die am meisten vertretenen 1,4- α -Bindungen in Amylose und Amylopectin werden durch die α -Amylase und die Maltasen schnell und vollständig aufgespalten.

DISKUSSION

CAREDDU et al. [8] wiesen auf eine bei dystrophen Säuglingen häufig nachweisbare Leistungsverminderung einzelner Verdauungsenzyme hin. In einigen Fällen findet man histologische Veränderungen im Pankreas in Form einer Verminderung der Zymogenengranula sowie einer schwächeren Anfärbbarkeit des Cytoplasmas der Drüsenzellen [11, 17, 37]. Kürzlich veröffentlichten WELSH und PORTER [41] ihre Beobachtungen bei einem Patienten mit einem zeitweiligen sekundären Disaccharidasemangel, der im Belastungstest und durch Bestimmung der Aktivität im biotischen Material gesichert werden konnte.

Bei 40 dystrophen bzw. atrophen Säuglingen und Kleinkindern fanden KLEINBAUM und ZWICKER [24] ein nicht einheitliches Verhalten der α -Amylase-Aktivität im Serum. Ähnliches gilt auch für die Aktivität der α -Amylase im Duodenalsaft, Speichel und Urin. In den Phasen erheblicher Gewichtsstürze oder auch länger anhaltenden Gewichtsstillstandes kommen sehr niedrige Werte der α -Amylase-Aktivität in den genannten biologischen Flüssigkeiten vor. Unsere Patienten ließen bis auf einen Säugling (vgl. Tab. I) Werte im Bereich der altersgemäßen Regelbreite erkennen. Hierdurch wird zugleich sichergestellt, daß die gefundenen enzymatischen Defekte nicht auf einer Insuffizienz der α -Amylase-Produktion des Pankreas beruhen.

Aufgrund der Arbeiten von DAHL-

QVIST [12, 13, 14, 15] und von AURICH-CHIO, SEMENZA und Mitarb. [3, 4, 5, 31] sind uns heute 5 verschiedene Maltesen bekannt. Maltase 1 und 2 besitzen nur Maltase-Aktivität, Maltase 3 und 4 haben auch Saccharase-Aktivität. Die hier besonders interessierende Maltase 5 weist außer Maltase- noch Isomaltase- und Palatinase-Aktivität auf. Im auffallenden Gegensatz zu den bislang untersuchten Tieren besitzt das gesunde menschliche Neugeborene bereits alle 5 Maltaseaktivitäten wie übrigens auch die beiden Lactase-Aktivitäten in vollem Ausmaß.

Bei der Bewertung unserer Ergebnisse bleibt die Tatsache zu berücksichtigen, daß wir bei gesunden Probanden im 1. Lebensmonat eine völlig fehlende Fähigkeit zur Stärkeverdauung feststellen konnten [25]. Diese beruht allerdings nicht auf einem Disaccharidasemangel. Auch die Isomaltosetoleranz ist in diesem Alter bei gesunden Säuglingen durchaus gegeben. Die mangelhafte Polysaccharidausnutzung durch junge Säuglinge beruht ausschließlich auf einer unzureichenden α -Amylase-Aktivität [25]. Während die Disaccharidasen bereits in den ersten Lebenstagen beim gesunden Säugling in ausreichender Aktivität produziert werden, gehört die Fähigkeit zur Stärkeverdauung zu den werdenden Funktionen des jungen Säuglings.

Das klinische Bild der passageren Isomaltose-Intoleranz wird in ganz ähnlicher Weise wie die hereditäre Saccharose- und Isomaltose-Intoleranz durch Durchfälle charakterisiert. Sie treten stets nach Verabfolgung

von Dextrin-Maltose-Gemischen—also insbesondere von »Nährzucker« — in Erscheinung. Die Intensität der Durchfälle geht der verabreichten Menge an Dextrinen oder 1,6- α -Oligosacchariden streng parallel. Reine Stärke ohne Nährzuckerzusatz ruft in höherer Dosierung ebenfalls Durchfälle hervor, im allgemeinen verlaufen diese jedoch bedeutend milder als die durch Dextrine oder 1,6- α -Oligosaccharidge-mische ausgelösten. Diese Tatsache beruht auf dem nur relativ geringen Isomaltoseanteil im Amylopectin der Stärke. Im Gegensatz zu den hereditären Formen setzen die Durchfälle bei der passageren Isomaltose-Intoleranz nicht unmittelbar nach dem Abstillen, sondern erst nach einer Vorkrankheit, vorwiegend infektiöser Genese, ein. Die Anamnese läßt erkennen, daß in der vorangehenden Zeit sowohl Polysaccharide als auch Oligosaccharide toleriert wurden. Die dünnbreiigen oder wäßrigen Stühle sind meist schaumig nach Art eines Gärungsstuhles, stinken nicht und weisen einen niedrigen pH-Wert um 5 oder noch darunter auf. Der Gehalt an Milchsäure liegt ebenso wie der an flüchtigen niedermolekularen Fettsäuren hoch. Diese stammen aus der mikrobiellen Vergärung der nicht resorbierten Isomaltose. Wenn man isomaltosehaltige Nahrung nicht regelmäßig sondern in größeren Intervallen anbietet, ist die Vergärung nicht vollständig und infolgedessen kann ein hoher Anteil des Zuckers intakt im Stuhl identifiziert werden (vgl. Tab. III). Die allgemeinen Symptome eines Malabsorptionssyndroms sind bei den

passageren Formen der Isomaltose-Intoleranz ebenso wie bei den hereditären schwächer ausgeprägt oder fehlen völlig. In unseren Fällen lag die D-Xylose-Ausscheidung in der akuten Phase bei allen 7 Kindern an der unteren Grenze des Normbereichs. Nach PRADER, AURICCHIO und SEMENZA [29] fällt der D-Xylose-Test bei der hereditären Saccharose- und Isomaltose-Intoleranz in der Regel normal aus. Die Saccharose wurde bei unseren Patienten völlig normal utilisiert, was wir auf eine ausreichende Produktion von Maltase 3 und 4 zurückführen. Die Maltose-Belastung ergab in allen Fällen normale Resultate. Die α -Amylase-Aktivität lag bei diesen Kindern im für das erste Trimenon von uns ermittelten Bereich der Regelbreite [22]. Bei unseren Fällen konnten wir bei fortlaufender Kontrolle keine pathologische Melliturie nachweisen. Das Bestehen einer hereditären Form der Isomaltose-Intoleranz glauben wir durch die in allen Fällen eindeutige Anamnese mit »verspätetem« Beginn der Krankheitserscheinungen und der prompten Rückbildung ohne Recidiv innerhalb von wenigen Wochen ausgeschlossen zu haben. Die Beobachtung, daß bei Dystrophie nach Verabreichung einer kohlenhydratreichen, vermehrt Oligosaccharide oder Polysaccharide enthaltenden Nahrung gehäuft Dyspepsien auftreten, ist in den von uns beobachteten Fällen so zu interpretieren, daß diese Gärungsdyspepsien eine Folge des Enzymmangels, vorwiegend der Maltase 5, darstellen. Die mitgeteilten Beobachtungen besitzen praktische

Bedeutung, da die Prüfung der Oligosaccharid- und Stärke-Toleranz eine wichtige Voraussetzung zu einer kausalen Therapie darstellen kann. Die Zufuhr von Oligo- und Polysacchariden sollte bei dystrophen und atrophen Säuglingen unter fortlaufender Kontrolle der Toleranz erfolgen, damit eine passagere enzymatische Insuffizienz rechtzeitig erkannt werden kann. Die pathologischen Symptome

unserer atrophen Säuglinge konnten durch Elimination von Stärke aus der Diät innerhalb von 10—21 Tagen zum Schwinden gebracht werden. Die beschriebene Isomaltose-Intoleranz dieser Kinder ist passager und wird durchschnittlich dann überwunden, wenn unter der Einhaltung einer strengen Eliminationsdiät ein altersgemäßes Gewicht erreicht wird.

LITERATUR

1. ANDERSON, C. M., MESSER, M., TOWNLEY, R. R. W., FREEMAN, M.: Intestinal sucrase and isomaltase deficiency in two siblings. *Pediatrics* **31**, 1003 (1963).
2. AURICCHIO, S., DAHLQVIST, A., MÜRSEL, G., PRADER, A.: Isomaltose intolerance causing decreased ability to utilize dietary starch. *J. Pediat.* **62**, 165 (1963).
3. AURICCHIO, S., RUBINO, A., PRADER, A., REY, J., JOS, J., FRÉZAL, J.: Intestinal disaccharidase activity in congenital malabsorption of sucrose and isomaltose. *Lancet* **2**, 914 (1964).
4. AURICCHIO, S., SEMENZA, G., RUBINO, A.: Multiplicity of human intestinal disaccharidases. II. Characterization of the individual maltases. *Biochem. Biophys. Acta (Amst.)* **96**, 498 (1965).
5. AURICCHIO, S., DELLA PIETRA, D., VEGNENTE, A.: Studies on intestinal digestion of starch in man. II. Intestinal hydrolysis of amylopectin in infants and children. *Pediatrics* **39**, 853 (1967).
6. BACH, Ch., THIRIEZ, H., SCHAEFFER, P., CAYROCHE, P.: Intolérance au saccharose chez un nourrisson. *Arch. Franç. Pédiat.* **19**, 1138 (1962).
7. BURGESS, E. A., LEVIN, B., MAHALANATIS, D., TONGE, R. E.: Hereditary sucrose intolerance: Levels of sucrase activity in jejunal mucosa. *Arch. Dis. Childh.* **39**, 431 (1964).
8. CAREDDU, P., GIOVANNINI, M., CEVINTI, G.: Vorübergehende Disaccharidintoleranz bei den Ernährungsstörungen des Säuglingsalters. *Helv. paediat. Acta* **18**, 97 (1963).
9. COZZETTE, F. J.: Intestinal lactase deficiency in a patient with cystic fibrosis. *Pediatrics* **32**, 228 (1963).
10. DAVIDSON, M., SOBEL, E. H., KUGLER, M. M., PRADER, A.: Intestinal lactase deficiency of presumed congenital origin in two older children. *Gastroenterology* **46**, 737 (1964).
11. DAVIES, J. N. P.: Essential pathology of kwashiorkor. *Lancet* **1**, 317 (1948).
12. DAHLQVIST, A.: Determination of maltase and isomaltase activities with a glucose-oxidase reagent. *Biochem. J.* **80**, 547 (1961).
13. DAHLQVIST, A., BERGSTRÖM, B.: Digestion and absorption of disaccharides in man. *Biochem. J.* **81**, 411 (1961).
14. DAHLQVIST, A.: Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J. clin. Invest.* **41**, 463 (1962).
15. DAHLQVIST, A.: The intestinal disaccharidases and disaccharide intolerance. *Gastroenterology* **43**, 694 (1962).
16. DURAND, P., MARTINO, A. M., LAMEDICA, G. M.: Diagnosis of carbohydrate intolerance diarrhoeas by stool chromatography. *Lancet* **2**, 374 (1961).
17. FRIEDMAN, S. M., FRIEDMAN, C. L.: Effect of low protein diet on the structure of the pancreas. *Canad. med. Ass. J.* **55**, 15 (1946).
18. GREUET, P., LESTRADET, H., DUGAS, M., INIGUEZ, M., GOURDON, R.: Absence de saccharase, cause de diarrhée chronique chez un nourrisson. *Arch. franç. Pédiat.* **19**, 1131 (1962).
19. GRYBOSKI, J. D., THAYER, W. R., GABRIELSON, J. W., SPIRO, I. W.:

- Disacchariduria in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* **45**, 633 (1963).
20. HOLZEL, A., SCHWARZ, V., SUTCLIFFE, K. W.: Defective lactose absorption causing malabsorption in infancy. *Lancet* **1**, 1126 (1959).
21. HUGGET, A., NIXON, D. A.: Use of glucose oxidase, peroxidase and o-dianisidine in determination of blood and urinary glucose. *Lancet* **2**, 368 (1957).
22. KLEINBAUM, H.: Über die α -Amylase-Aktivität des Serums in Säuglingsalter. *Z. Kinderheilk.* **90**, 7 (1964).
23. KLEINBAUM, H.: Der D-Xylose-Test im Kindesalter. I. Methodik und Untersuchungen bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern. *Mschr. Kinderheilk.* **112**, 460 (1964).
24. KLEINBAUM, H., ZWICKER, E.: Über Veränderungen der α -Amylaseaktivität im Serum bei dystrophen bzw. atrophen Säuglingen und Kleinkindern. *Z. Kinderheilk.* **94**, 310 (1965).
25. KLEINBAUM, H.: Über die physiologische Polysaccharidausnutzung bei jungen Säuglingen. *Z. Kinderheilk.* **101**, 111 (1967).
26. LONG, C.: The stabilization and estimation of lactic acid in blood samples. *Biochem. J.* **40**, 27 (1946).
27. NELSON, N.: A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J. biol. Chem.* **153**, 375 (1944).
28. NORDIO, S., LAMEDICA, G. M.: Intolerance to sucrose, maltose, isomaltose and starch. In: Disorders due to intestinal defective carbohydrate digestion and absorption. *Pensiero medico*, Rome 1963, P. 142.
29. PRADER, A., AURICCHIO, A., SEMENZA, G.: Die hereditäre Saccharose- und Isomaltose-Malabsorption. *Mschr. Kinderheilk.* **112**, 177 (1964).
30. REY, J., FRÉZAL, J., JOS, J., BAUCHE, P., LAMY, M.: Diarrhée par trouble de l'hydrolyse intestinale du saccharose, du maltose et de l'isomaltose. *Arch. franc. Pédiat.* **20**, 381 (1963).
31. SEMENZA, G., AURICCHIO, A., RUBINO, A.: Multiplicity of human intestinal disaccharidases. I. Chromatographic separation of maltases and two lactases. *Biochem. biophys. Acta (Amst.)* **96**, 487 (1965).
32. SHMERLING, D. H., AURICCHIO, S., RUBINO, A., HADORN, B., PRADER, A.: Der sekundäre Mangel an intestinaler Disaccharidaseaktivität bei der Cöliakie. *Helv. paediat. Acta* **19**, 507 (1964).
33. SOBEL, E. H., DAVIDSON, M., KUGLER, M. M., ZUPPINGER, K. A., YU-FENG HSU L., PRADER, A.: Growth retardation associated with intestinal lactase deficiency. *Soc. pediat. Res.*, 33rd ann. Meeting, May 1963.
34. STREET, H. V., CLOSE, J. D.: Determination of amylase activity in biological fluids. *Clin. chim. Acta* **1**, 256 (1956).
35. SUNSHINE, P., KRETSCHMER, N.: Studies of small intestine during development. III. Infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides. *Pediatrics* **34**, 38 (1964).
36. VAN DE KAMER, J. H., TEN BOKKEL HUININK, H., WEIJERS, H. A.: Rapid method for the determination of fat in feces. *J. biol. Chem.* **177**, 347 (1949).
37. VÉGHÉLYI P. V.: Dietary lesions of the pancreas. *Amer. J. Dis. Child.* **79**, 658 (1950).
38. WEIJERS, H. A., VAN DE KAMER, J. H., DICKE, W. K., IJSELING, J.: Diarrhoea caused by deficiency of sugar splitting enzymes. I. *Acta paediat. (Uppsala)* **50**, 55 (1961).
39. WEIJERS, H. A., VAN DE KAMER, J. H.: Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes. II. *Acta paediat. (Uppsala)* **51**, 371 (1962).
40. WEIJERS, H. A., VAN DE KAMER, J. H.: Aetiology and diagnosis of fermentative diarrhoeas. *Acta paediat. (Uppsala)* **52**, 329 (1963).
41. WELSH, J. D., PORTER, M. G.: Reversible secondary disaccharidase deficiency. *Amer. J. Dis. Child.* **113**, 716 (1967).
42. ZÖLLNER, H., KLEINBAUM, H.: Die Bestimmung von Pentosen mit p-Chloranilin. *Z. med. Labortechn.* **6**, 327 (1965).

Doz. Dr. H. KLEINBAUM
435 Bernburg, DDR
Custrenaer Str. 98